Die Synthese des Allolupinins.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Naturwissenschaftlich-Mathematischen
Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität
zu Freiburg im Breisgau.

Vorgelegt
von
Fridolin Friedlaender
aus Berlin.

1935
Buchdruckerei Gebrüder Günther G. m. b. H. Freiburg im Breisgau

Die Synthese des Allolupinins.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Naturwissenschaftlich-Mathematischen

Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität

zu Freiburg im Breisgau.

Vorgelegt

von

Fridolin Friedlaender

aus Berlin.

1935

Buchdruckerei Gebrüder Günther G. m. b. H. Freiburg im Breisgau

Dekan: Prof. Dr. W. Soergel.
Referent: Prof. Dr. K. Winterfeld.
Korreferent: Prof. Dr. H. Staudinger.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Datum der mündlichen Prüfung:
26. Juni 1935.

MEINEM LIEBEN VATER!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545318_0032

Inhaltsübersicht.

THEORETISCHER TEIL.

Kurze Uebersicht über die Erforschung des Lupinins. Seite 1
Auffindung des Allolupinins. ,, 4
Endgültige Festlegung der Lupininformel. ,, 5
Isomerieverhältnisse am Lupinin. ,, 6
Auffindung des Tetralupins. ,, 6
Beschreibung der Synthese I. ,, 6
Beschreibung der Synthese II. ,, 10
Zusammenfassung. ,, 16

EXPERIMENTELLER TEIL.

I. Synthese I. ,, 17
A. α-2-Pyridyl-ω-trichlor-β-oxy-propan (VII). ,, 17
1. Darstellung.
2. Regenerierung des Amylacetats.
3. Versuche, die bei der Kondensation auftretende Verharzung zu verringern.
B. Piperidylpropionsäurechloridchlorhydrat (XII). ,, 18
C. Versuch der Umsetzung zwischen Piperidylpropionsäurechloridchorhydrat u. Natriummalonester zu Produkt XIII. ,, 18
D. Darstellung der Pyridylpropionsäure. ,, 19
1. Durch Hydrierung der Pyridylacrylsäure mit Platinmohr und Tetralin.
2. Durch Hydrierung der Pyridylacrylsäure mit Platinoxyd und Wasserstoff.

II. Synthese II. ,, 20
A. δ-Chlor-γ-valerolacton (XXXVII). ,, 20
B. δ-Aethoxy-γ-valerolacton (XXXVIII). ,, 20
C. Kondensation von Picolinsäureaethylester mit δ-Aethoxy-γ-valerolacton zum α-Pyridyl-α'[δ-Aethoxy-γ-valerolactonyl]-keton (XXVI). ,, 21
Reineckesalz.
Quecksilbersalz.
p-Sulfosäurephenylhydrazon.
Farbreaktion.

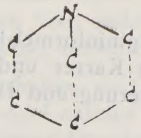
D. **Verseifung des α-Pyridyl-α'[δ-Aethoxy-γ-valerolactonyl]-ketons zum α-Pyridyl-α'[δ-aethoxy-γ-oxy-n-butyl] -keton (XXVIII).** Seite 23
Quecksilbersalz.
p-Sulfosäurephenylhydrazon.
Reineckesalz.
2,4-Dinitrophenylhydrazon.
E. **Hydrierung des α-Pyridyl-α'-[δ-aethoxy-γ- oxy-n-butyl]-ketons zum α-[α'-Piperidyl]- α,δ-dioxy-ε-aethoxy-n-propan (XXIX).** ,, 25
Quecksilbersalz.
Reineckesalz.
Benzoylderivat.
Phenylcyanat.
Farbreaktion nach Levin.
F. **Ringschluß des α-[α'-Piperidyl]-α; δ-dioxy-ε-aethoxy-n-propans zum 4-Aethoxymethyl-octahydropyridocolin (XXXIII).** ,, 26
1. Bromierung mit Phosphortribromid.
2. Ringschluß mit Natriumaethylat.
3. Hydrierung nach Busch/Stöve.
4. Reinigung durch Benzoylierung und Destillation.
Goldsalz.
Quecksilbersalz.
Reineckesalz.
G. **Verseifung des 4-Aethoxymethyl-octahydropyridocolins mit Jodwasserstoffsäure zum Allolupinin (XXXIV).** ,, 28
Quecksilbersalz.
Reineckesalz.
Goldsalz.
Pikrat.

THEORETISCHER TEIL.

Kurze Uebersicht über die Erforschung des Lupinins.

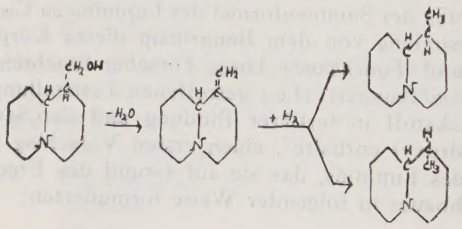
Genau 100 Jahre sind vergangen, seitdem das Lupinin, das Alkaloid der gelben und schwarzen Lupine, durch C a s s o l a [1]) entdeckt worden ist. Inzwischen ist dieses Alkaloid nebst den übrigen, in den Lupinenarten vorkommenden Basen: Spartein, Lupanin, Oxylupanin und einigen in geringerer Menge auftretenden Begleitalkaloiden; wie das Sarothamnin und Genistein, von einer großen Zahl von Forschern untersucht worden.

Während die ersten Arbeiten [2]) sich mit der Isolierung des Alkaloides aus dem Pflanzenmaterial und dessen Reindarstellung beschäftigten und vor allem die Auffindung der richtigen Summenformel anstrebten, nahm B a u m e r t [3]) als erster auch konstitutionelle Fragen des Lupinins in Angriff. Obwohl er noch von einer falschen Summenformel ausging, konnte er einmal die tertiäre Bindung des Stickstoffs [4]), zum anderen die Gegenwart einer Alkoholgruppe [5]) in der Base erkennen. Die endgültige Festlegung der Summenformel des Lupinins zu $C_{10}H_{19}ON$ und eine klarere Vorstellung von dem Bauprinzip dieses Körpers gelang erst Willstätter und Fourneau.[6]) Diese Forscher brachten neben der Bestätigung der von Baumert (l.c.) getroffenen Feststellung, "daß das Alkaloid den Stickstoff in tertiärer Bindung und den Sauerstoff in der Form von Hydroxyl enthalte", einen ersten Vorschlag für das rohe Strukturskelett des Lupinins, das sie auf Grund des Ergebnisses des Hofmannschen Abbaues in folgender Weise formulierten:



[1]) A. **13**, 308 (1835).
[2]) Beyer, L.V.St. **104**, 518 (1867); **14** (1876).
Siewert, L.V.St. **12**, 306.
Liebscher, Ber. des landw. Instituts Halle 1880 S. 68 (1880).
[3]) B. **14**, 1150, 1321; 1880; 1882 (1881); B **15**, 631 (1882); A. **214**, 361 (1882).
[6]) A. **240**, 335 (1902); B. **35**, 1910 (1902).
[4]) B. **14**, 1322 (1881).
[5]) B. **15**, 633 (1882).

Während schon Baumert (l.c.), und dann Berend [7]) feststellten, daß das Lupinin optisch aktiv und zwar linksdrehend ist, gelang es Steinsiek [8]), zwei optisch aktive Lupininsäuren zu isolieren, deren Darstellung er durch Oxydation von Lupinin mit Chromsäure nach den Angaben von Willstätter und Fourneau [9]) vornahm. Die Tatsache, daß die beiden erhaltenen Lupininsäuren nicht optische Antipoden waren (Chlorhydrat der bei 255° schmelzenden Lupininsäure A: $\alpha_D = +64{,}25°$; Chlorhydrat der bei 130/70° schmelzenden Lupininsäure B: $\alpha_D = -10{,}25°$), zwang Steinsiek zur Annahme zweier optisch aktiver Kohlenstoffatome im Lupinin, welche Möglichkeit schon von Höllwig [10]) eingehend diskutiert worden war. Außerdem gelang es Steinsiek, das natürliche l-Lupinin durch dreitägiges Kochen mit Natrium in benzolischer Lösung in zwei optisch isomere Formen umzulagern, die er als Goldsalze isolierte. Gleichzeitig und ohne Kenntnis der Steinsiek'schen Arbeit konnte Cl. Schöpf [11]) aus dem isomeren Lupininsäuregemisch über die Methylester ebenfalls zwei optisch isomere Lupininsäuren erhalten. Jedoch liefern die von den beiden Forschern angeführten Daten keinen exakten Beweis für die Identität ihrer isomeren Lupininsäuren. Schöpf (l.c.) gelang es zudem noch, zwei diastereoisomere Lupinane, das α- und β-Lupinan durch Hydrierung des Anhydrolupinins in Form der Pikrate zu erhalten, womit für das Vorliegen zweier asymetrischer Kohlenstoffatome ein weiterer Beweis erbracht wurde. Nach der bald darauf von Karrer aufgestellten Lupininformel I würden die Schöpf'schen Ergebnisse sich folgendermaßen erklären lassen:

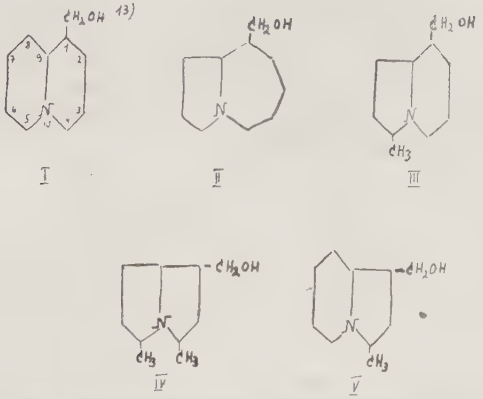


Eine weitere Klärung der Lupininformel brachten, wie schon vorweggenommen, die Arbeiten von Karrer und seinen Mitarbeitern [12]), die durch erschöpfende Methylierung und Hydrierung der jeweils entste-

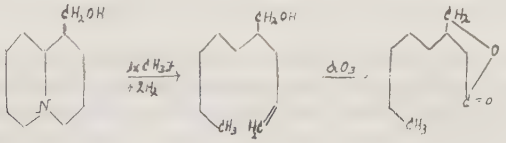
---

[7]) A. 235, 269 (1897).
[8]) Inauguraldissertation Marburg 1928.
[9]) B. 35, 1918 (1902).
[10]) Inauguraldissertation Marburg 1927.
[11]) A. 465, 97 (1928) und O. Thomä, Inauguraldissertation München 1926.
[12]) Helv. 11, 1062 (1928).
Canal, Inauguraldissertation Zürich 1927.
Zohner, Inauguraldissertation Zürich 1929.

henden ungesättigten Zwischenprodukte einen ungesättigten Alkohol und daraus schließlich ein Keton erhielten, das als n-Amyl-n-propylketon erkannt wurde. Letzterer Befund läßt für die Konstitution des Lupinins folgende 5 Formeln zu, von denen Karrer I für die wahrscheinlichste hielt.



Die Haftstelle der Oxymethylgruppe nahm Karrer stets an dem gleichen, dem Brückenkohlenstoffatom benachbarten C-Atom an, da er bei der Chromsäureoxydation des als Endprodukt des Lupininabbaus erhaltenen ungesättigten Alkohols ein Lacton erhielt, das seiner Beständigkeit nach ein γ- oder δ-Lacton sein mußte.



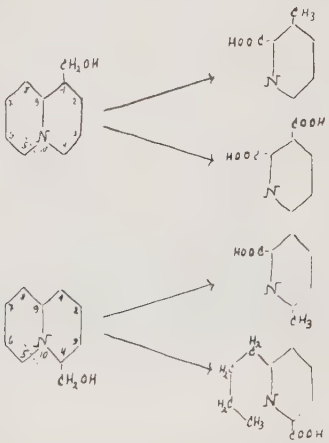
Karrer[14]) gelang es auch, ein optisch aktives Anhydrolupinin zu erhalten, das durch die Anwesenheit zweier optisch aktiver Kohlenstoffatome im Lupinin zu erwarten war, jedoch von allen früheren Forschern stets als inaktives Produkt isoliert wurde.

Durch die geschilderten Arbeiten sind die Einblicke in die Struktur- und Isomerieverhältnisse des Lupinins weitgehend vertieft worden; das Auftreten der von zahlreichen Forschern beobachteten Umwandlungs- und Abbauprodukte in Formen von deutlich verschiedenen physikalischen Eigenschaften bei gleicher chemischer Zusammensetzung läßt auf das Vorliegen verschiedener stereoisomerer Lupinine schließen.

[13]) Nummerierung nach „Lit. Reg. d. organ. Chemie" Bd. III, 53.
[14]) Helv. 13, 1073 (1930).

AUFFINDUNG DES ALLOLUPININS.

Wider Erwarten konnten Winterfeld und Holschneider [15]) bei dem von ihnen durchgeführten Abbau des Lupinins das Vorliegen eines weiteren, jedoch strukturisomeren Lupinins nachweisen. Durch Aufspalten des Alkaloids mit Bromcyan erhielten sie neben β-Methylpicolinsäure und Chinolinsäure noch zwei weitere Abbauprodukte, wenn auch in untergeordneter Menge. Von den letzteren beiden konnte das eine als α'-Methylpicolinsäure identifiziert werden. Für die andere Verbindung ergab sich als sehr wahrscheinliche Formel die α'-n-Butylpicolinsäure.



Während die beiden ersteren Abbauprodukte für die von Karrer aufgestellte Lupininformel I einen neuen Beweis liefern, kann man die zwei anderen Endprodukte nur aus einer strukturisomeren Lupininformel heraus erklären, bei der die Oxymethylgruppe an dem dem Stickstoff benachbarten C_4-Atom haftet. Andernfalls müßte man zu einer sehr unwahrscheinlichen und erzwungenen Erklärung greifen, die eine Umlagerung des Gesamtmoleküls annimmt, ähnlich wie sie Clemo [16]) in Erwägung zog, um das Auftreten eines isomeren Oktahydropyridocolins zu deuten, das er durch Natronkalkdestillation der natürlichen Lupininsäure herstellte, jedoch mit synthetisch erhaltenem keine Uebereinstimmung zeigte.

Es sollen hier kurz noch einige Unklarheiten berichtigt werden, die in den verschiedenen Veröffentlichungen von Schöpf [17]), Winterfeld [18]) und Karrer [19]) bezüglich der Auffindung des strukturisomeren Lupinins enthalten sind.

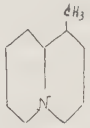
[15]) B. **64**, 137 (1931).
[16]) Soc. **1931**, 438 (C. 1931, I; 3127).
[17]) B. **64**, 683 (1931).
[18]) B. **64**, 692 (1931).
[19]) B. **64**, 942 (1931).

Winterfeld und Holschneider benutzten bei zwei Ansätzen des Bromcyanabbaues als Ausgangsprodukt ein Lupinin, das aus Merk'schem Rohalkaloid durch mehrmaliges Umlösen aus Petroläther gewonnen wurde und einen Schmelzpunkt von 63/65° zeigte. Beide Ansätze führten zu dem beschriebenen Ergebnis, das die Existenz eines Strukturisomeren rechtfertigte. Bei einem dritten Ansatz dagegen wurde Merck'sches Reinst-Lupinin von einem Schmelzpunkt 68/69° verwendet. Beim Abbau dieses Produktes konnten die beim Vorliegen eines Strukturisomeren zu erwartenden Endprodukte nicht gefaßt werden, sondern nur die beiden ersteren, die Karrer'sche Formel erhärtenden Abbauprodukte. Es läßt sich aus Besagtem eindeutig der Schluß ziehen, daß in dem Rohalkaloidgemisch neben dem eigentlichen Lupinin eine strukturisomere Base enthalten sein muß, die sich nur durch häufiges Umkristallisieren vom Lupinin abtrennen läßt. Somit ist auch verständlich, daß Karrer beim Hofmann'schen Abbau des Lupinis nur Nonanon und keine Pelargonsäure erhielt; er verwendete ja Reinst-Lupinin (Schmelzpunkt 68 69°), das, wie auch Winterfeld und Holschneider bei ihrem dritten Ansatz fanden, nur eindeutige Abbauprodukte liefert. Trotzdem scheint es sogar möglich, daß auch das Reinst-Lupinin vom Schmelzpunkt 68/69°, durch wiederholtes Umlösen des Alkaloidgemisches aus Petroläther gewonnen, noch kleine Mengen des besagten strukturisomeren Lupinins enthält, jedoch in so geringer Beimengung, daß in diesem Falle die Abbauprodukte dieses Isomeren nicht gefaßt werden können. Für letztere Annahme spricht der Befund von Winterfeld und Holschneider [20], daß sich der Schmelzpunkt des Reinst-Lupinins durch weiteres Umkristallisieren noch um 1—2° erhöhen läßt.

ENDGÜLTIGE FESTLEGUNG DER LUPININFORMEL.

Inzwischen ist die Struktur des Lupinins, die immer noch, besonders von Clemo [21], angefochten wurde, endgültig festgelegt worden. Winterfeld und Holschneider gelang es, das Norlupinan [22] und bald darauf auch das β-Lupinan [23] zu synthetisieren.

Norlupinan



β-Lupinan.

Beide Produkte zeigten mit den entsprechenden, aus dem natürlichen Lupinin erhaltenen, Uebereinstimmung, sodaß damit die von Karrer aufgestellte Lupininformel I restlos bewiesen ist.

[20] B. **64**, 692 (1931) Anmerkung.
[21] Soc. **1931**, 437 (C. 1931 II, 3127) u. 3190 (C. 1932 I, 1538)
[22] A. **499**, 109 (1932).
[23] B. **66**, 1751 (1933).

ISOMERIEVERHÄLTNISSE AM LUPININ.

Ungelöst war jetzt nur noch die Frage nach der Zahl und der Art der isomeren Formen des Lupinins. Neben der Annahme einer optischen Isomerie, die durch die Anwesenheit der zwei asymetrischen C-Atome, C_1 und C_9, bedingt ist, hat auch die zuerst von Winterfeld [24]) geäußerte Möglichkeit einer cis-trans-Isomerie viel für sich Bei Annahme eines dreiwertigen Stickstoffatoms, bei dem die Valenzkräfte ebenso wie beim Kohlenstoffatom nach den Ecken eines Tetraeders [25]) gerichtet sind, im Falle des Stickstoffs natürlich nur nach drei Ecken, läßt sich das bicyclische Ringsystem des Lupinins in gleicher Weise in zwei verschiedenen spannungsfreien Formen anordnen, wie sie Hückel [26]) beim Dekalol fand. Hinzu kommt nun noch die durch das Ergebnis des Bromcyanabbaues des Lupinins von Winterfeld und Holschneider aufgefundene strukturisomere Form.

Um über die vorerst noch sehr verwirrende Zahl von Isomeriemöglichkeiten am Lupinin etwas mehr Klarheit zu erhalten, beauftragte mich Herr Prof. Dr. Winterfeld, die Synthese des strukturisomeren Lupinins, für das er den Namen Allolupinin geprägt hat, zu versuchen, damit auf Grund der Kenntnis der Eigenschaften dieser Base und ihrer Salze die Isolierung derselben aus dem Alkaloidgemisch ermöglicht würde.

AUFFINDUNG DES TETRALUPINS.

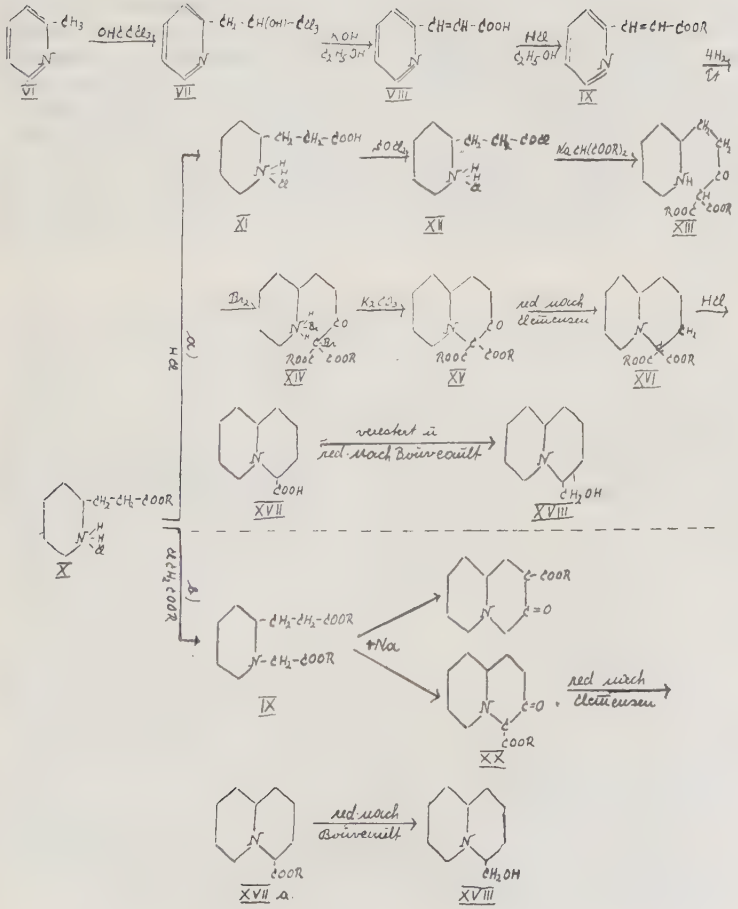
Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß in einer vor kurzer Zeit erschienenen Veröffentlichung von Couch [27]) ebenfalls das Vorhandensein eines isomeren Lupinins erwähnt wird. Dem Verfasser gelang es, aus Lupinus Palmeri S. Wats neben Lupinin zwei weitere bisher unbekannte Alkaloide aufzufinden, von denen das eine, Couch nennt es Tetralupin, mit Lupinin isomer ist. Da es mit dem von Steinsiek (l.c.) und Krieg [28]) durch Erhitzen von Lupinin mit Natrium in Benzol erhaltenen sogen. Isolupinin nicht identisch ist, hält besagter Forscher das Vorliegen des von Winterfeld und Holschneider isolierten Allolupinins für möglich.

BESCHREIBUNG DER SYNTHESE I.

Für die Synthese des Allolupinins stand zuerst folgender Weg mit den verschiedenen Reaktionsmöglichkeiten zu Gebote:

[24]) B. **64**, 141 (1931).
[25]) Georg Wittig: „Stereochemie", Akad. Verlagsges. Leipzig, 1930, p. 177.
[26]) W. Hückel. „Der gegenwärtige Stand der Spannungstheorie", Verlag Bornträger.
[27]) Am. Soc. **56**, 2434 (1934) (C. 1935 I, 1391).
[28]) Inauguraldissertation Marburg, 1928.

Synthese I.



Die einzelnen Reaktionsstufen ließen von vornherein gewisse Schwierigkeiten erkennen, deren Ausmaß erst der experimentelle Versuch ergeben konnte.

Schon das Ausgangsprodukt, das Pyridyl-ω-trichlor-β-oxypropan (VII) war Gegenstand zahlreicher Versuche. Dieses Produkt ist von einer Reihe von Forschern in der Literatur beschrieben worden. Als erster stellte es Einhorn [29]) her, indem er Picolin und wasserfreies Chloral in einem geeigneten Lösungsmittel zusammen reagieren ließ. Nach ihm wurde diese Kondensation, deren bekannteste Abart die klassische Ladenburg'sche Coniinsynthese [30]) aus Picolin und Acetaldehyd darstellt, noch mehrmals modifiziert und verbessert. [31]). Jedoch alle Reaktionsvorschriften enthalten den Uebelstand, daß die Kondensation unter nicht unerheblicher Verharzung und damit verbundener Ausbeuteverminderung verläuft. Trotz mannigfacher Versuche, die in einer Verminderung der Reaktionstemperatur, Vermehrung des Lösungsmittels oder Anwendung eines Kondensationsmittels bestanden, gelang es mir nicht, die Bedingungen ausfindig zu machen, die die Verharzung verhindern, und dadurch die Ausbeute steigern würden. Die Darstellung des Pyridyl-ω-trichlor-β-oxypropans geschah schließlich nach einer aus den bestehenden Vorschriften kombinierten Arbeitsmethode.

Die Verseifung des Kondensationsproduktes zur Pyridylacrylsäure (VIII) nahm ich nach der alten Vorschrift von Einhorn (l. c.) vor, nachdem ein Vorversuch gezeigt hatte, daß die von Rabe und Kindler [32]) zur Darstellung der isomeren Pyridylacrylsäure angewendete Reaktionsweise in diesem Falle unbefriedigend verläuft. Die Pyridylacrylsäure wurde in Form ihres Esters (IX) nach der Vorschrift von Clemo [33]) katalytisch mit PtO_2 hydriert. Das Hydrierungsprodukt, das schon von Löffler und Kaim [34]) durch Reduktion der Pyridylacrylsäure mittels Natrium in abs. Alkohol erhalten wurde, wurde nicht als freie Säure durch Destillation gewonnen, wobei nach Clemo (l. c.) Ringschluß zum Piperolidon eintritt, sondern als Ester-Chlorhydrat (X) isoliert. Die Herstellung des Chlorhydrats der Piperidylpropionsäure (XI) geschah wiederum nach Löffler und Kaim (l. c.).

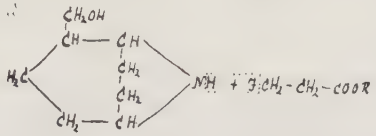
Mit dem so nach den verschiedensten Vorschriften hergestellten Ausgangsprodukt sollte nun die eigentliche Synthese beginnen. Zu diesem Zweck verwandelte ich das Piperidylpropionsäurechlorhydrat

[29]) A. **265**, 209 (1891).
[30]) B. **19**, 2578 (1886).
[31]) K. Feist, Arch. d. Ph. **240**, 180 (1902); Löffler-Kaim B. **42**, 94 (1909); Rabe/Kindler B. **52**, 1842 (1919); B. **55**, 535 (1922); G. Koller, M. **47**, 393 (1927).
[32]) siehe [31]).
[33]) Soc. **1932**, II, 2972 (C. 1933, I, 1950).
[34]) B. **42**, 97 (1909).

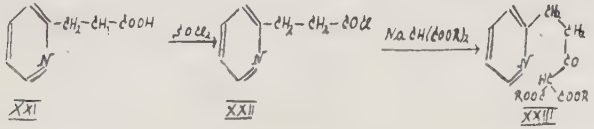
mittels Thionylchlorid in das Säurechlorid (XII), nach einer Vorschrift, die H. Meyer [35]) zur Herstellung zahlreicher Pyridincarbonsäurechloride angibt. Dieses Produkt sollte nun mit aequivalenten Mengen Natriummalonester zur Umsetzung gebracht werden, eine Reaktion, die in zahlreichen Arbeiten[36]) ihre Vorbilder hat. Es konnte jedoch auch bei längerer Einwirkung der beiden Produkte selbst bei höherer Temperatur keine Reaktion wahrgenommen werden. Aus dem Reaktionsgemisch ließ sich ein Oel isolieren, dessen Platinsalz jedoch bei der Analyse Werte ergab, die gegen das erwartete Kondensationsprodukt (XIII) sprachen.

Auch die Umsetzung des Piperidylpropionsäureesters mit Chloressigester war nicht von Erfolg. Obwohl Bischoff [37]) bei der Einwirkung von Chloressigester auf Piperidin eine stürmische Reaktion feststellte und ebenfalls von Braun [38]) β-Jodpropionsäureester mit Norhomotropin*) durch zweitägiges Stehen in trockenem Benzol zur Umsetzung brachte, erhielt ich stets auch nach längerem Stehen selbst bei höherer Temperatur die Ausgangsprodukte wieder zurück. Der negative Verlauf der Kondensation erklärt sich wohl aus der durch den α-Substituenten hervorgerufenen sterischen Hinderung.

*)



Einen weiteren Versuch, doch noch auf dem eingeschlagenen Wege zum Ziel zu gelangen, unternahm ich im Sinne der Synthese Ia, jedoch mit einem im Kern nicht hydrierten Produkt, also der Pyridylpropionsäure (XXI).



Die Darstellung der Pyridylpropionsäure geschah nach einer neuen Methode durch katalytische Hydrierung mit Palladium-Bariumsulfat. Während Feist [39]) sie durch Reduktion der Pyridylacrylsäure mit Jodwasserstoffsäure in sehr langwieriger und umständlicher Reaktions-

---

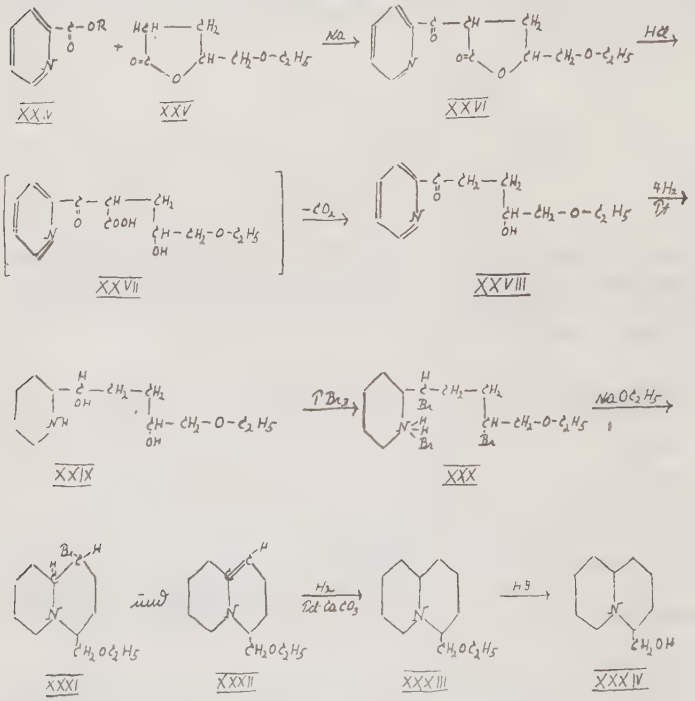
[35]) M. **22**, 109, 415 (1901).
[36]) Bischoff, B. **16**, 1044 (1883); Lang, B. **20**, 1325 (1887). Kurrein, M. **26**, 375 (1905); Scheibler, B. **42**, 1320 (1909) und B. **44**, 2422 (1911); B. **50** 945 (1917).
[37]) B. **31**, 2839 (1898).
[38]) B. **65**, 888 (1932).
[39]) Ar. **240**, 185 (1902).

weise erhielt, welche Methode übrigens schon vor ihm K ö n i g s [40]) zur Darstellung der Chinolylpropionsäure anwendete, konnte ich sie auf katalytischem Wege sehr leicht darstellen. Ein Versuch, sie nach der neuen, eleganten Methode von K i n d l e r und P e s c h k e [41]) durch Hydrierung mittels Tetralin bei Gegenwart von Platinschwamm zu erhalten, verlief negativ, da das Produkt bei der erforderlichen hohen Temperatur zersetz wurde. Die mit der Pyridylpropionsäure unternommenen Kondensationsversuche stießen auf ähnliche Schwierigkeiten, wie sie schon oben angedeutet wurden.

Die Verwirklichung der Synthese des Allolupinins auf den skizzierten Wegen bot schon in den ersten Stufen derartige Schwierigkeiten, daß erst nach eingehendem Studium der Reaktionsbedingungen hier weiterzukommen ist.

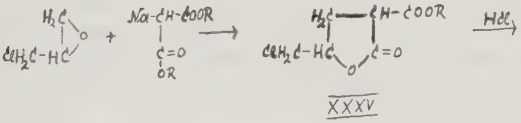
Daher wurden jetzt die Gedanken einer ganz anderen Synthese zu verwirklichen versucht, die, soweit man aus dem Kondensationsverlauf der ersten Stufen schließen konnte, eine größere Aussicht auf Erfolg hatte.

Synthese II.

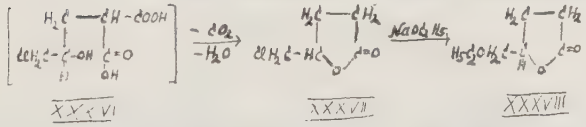


[40]) B. 33, 220 (1900).
[41]) A. **497**, 193 (1932); A. **501**, 191 (1933).

Als Ausgangsmaterial diente das von Leuchs[42]) hergestellte δ-Aethoxy-γ-valerolacton (XXV). Zu seiner Darstellung, die durch geringfügige Aenderungen der Reaktionsvorschriften in ihrer Ausbeute bedeutend gesteigert werden konnte, wurde nach der Vorschrift von Traube und Lehmann[43]) Epichlorhydrin mit Natriummalonester kondensiert, wobei in interessanter Reaktion der Natriummalonester nicht das Chloratom ersetzt, sondern die Sauerstoffbrücke im Epichlorhydrin aufsprengt:

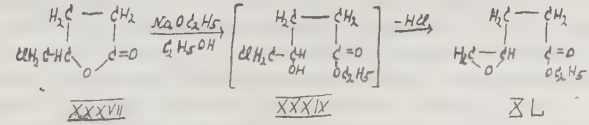


XXXV



XXXVI XXXVII XXXVIII

Das Kondensationsprodukt (XXXV) wurde nach Angaben von Leuchs[44]) nicht in reiner Form isoliert, sondern direkt zum δ-Chlorlacton (XXXVII) verseift. Das erhaltene Produkt wurde dann nach der erwähnten Vorschrift von Leuchs[42]) mit Natriumaethylat zum entsprechenden Aether (XXXVIII) umgesetzt. Diese letzte Reaktionsstufe ergab ein von dem in der Literatur beschriebenen Vorgang weitgehend abweichendes Resultat. Es gelang in keinem der Ansätze, von denen eine sehr große Anzahl gemacht wurde, neben dem erwarteten δ-Aethoxy-γ-valerolacton (XXXVIII), den von Leuchs (l.c.) beschriebenen α, β-Butylenoxyd-δ-carbonester (XL) in wägbaren Mengen zu fassen:



XXXVII XXXIX XL

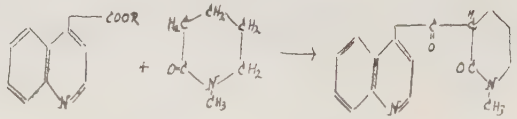
Dagegen konnte das gewünschte Lacton in bedeutend größerer Ausbeute erhalten werden. Daß die Nebenreaktion, also die Bildung des unerwünschten Butylenoxydderivates (XL), so weitgehend zurückgedrängt werden konnte, führe ich darauf zurück, daß ich sorgfältig getrockneten Alkohol verwendete, während Leuchs, wie sich aus seiner

[42]) B. **45**, 1960 (1912).
[43]) B. **34**, 197 (1901).
[44]) B. **40**, 301 (1907).

Vorschrift herauslesen läßt, die Reaktion in gewöhnlichem 96 %igem Alkohol vornahm. Bei Verwendung von 100%igem Alkohol scheint die Alkoholyse des Lactonringes nicht in störendem Ausmaße eintreten zu können. Außerdem siedete das erhaltene Produkt einige Grade höher als in der Literatur angegeben. Die Analyse des Destillates bestätigte das Vorliegen des erwarteten Aetherlactons.

Der andere Reaktionspartner für die Kondensation, der Picolinsäureaethylester (XXIV) wurde nach der Vorschrift von C a m p s [45]) gewonnen.

Für die beabsichtigte Kondensation bestanden in der Literatur schon einige ähnliche Vorbilder. Eine derartige modifizierte Acetessigesterkondensation, bei der das reaktionsfähige Wasserstoffatom einer Methylengruppe entstammt, die einer anderen als einer Carbonester- oder Ketongruppe benachbart ist, verwendete zuerst R u z i c k a [46]) für seine synthetischen Versuche in der Chininreihe. Er kondensierte z. B. Chinolin-γ-carbonsäureester mit N-Methyl-δ-valeriansäurelactam (N-Methylpiperidon) mittels Natriumaethylat.



Der gleichen Reaktion bedienten sich dann S p ä t h und B r e t t s c h n e i d e r [47]) bei der Synthese des Nicotins, indem sie Nicotinsäureaethylester mit N-Methylpyrrolidon ebenfalls mit Natriumaethylat kondensierten. Schließlich benutzten Winterfeld und Holschneider zur Synthese des Norlupinans [48]) den gleichen Reaktionsmechanismus, indem sie statt Nicotinsäureester den Picolinsäureester zur Umsetzung brachten. Eine Reaktion, bei der anstelle des Lactams ein Lacton zur Kondensation mit einem Ester verwendet wurde, konnte bisher in der Literatur nicht aufgefunden werden.

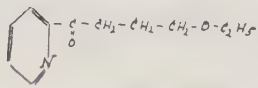
Bei der von mir vorgenommenen Kondensation wurden die Reaktionspartner in benzolischer Lösung in aequimolaren Mengen bei Gegenwart von fein zerschnittenem Natrium zur Umsetzung gebracht. Das als Natriumsalz resultierende Kondensationsprodukt wurde als freie Base isoliert. Diese siedete bei 0,4 mm zwischen 173 und 175° und stellte ein goldgelbes, viskoses Oel dar, das an der Luft unverändert haltbar ist. Das Produkt lieferte an Ketonderivaten ein öliges Phenylhydrazon und ein kristallisiertes p-Sulfosäurephenylhydrazon. Es gab in verdünnt salzsaurer Lösung beim Zufügen von wenigen Tropfen Eisenchloridlösung eine intensive Rotfärbung, die beim Stehenlassen noch ins Kirschrote nachdunkelte.

Das Kondensat wurde 3 Stunden lang mit siedender konz. Salzsäure behandelt, wobei in gleicher Weise wie in den zuvor erwähnten

[45]) Ar. **240**, 347 (1902).
[46]) Helv. **4**, 486 (1921).
[47]) B. **61**, 327 (1928).
[48]) siehe [2].

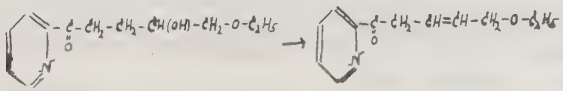
Arbeiten [49]) der Lactamring, so hier der Lactonring gespalten wurde. Die intermediär entstehende β-Ketosäure (XXVII) erlitt sofort Decarboxylierung und bildete das Oxyketon (XXVIII). Dasselbe ließ sich nach dem Destillieren (0,3 mm 110—120°) als ein hellgelbes Oel isolieren, das sich an der Luft sehr rasch dunkel färbte. Es zeigte zum Unterschied zum ersten Kondensationsprodukt (XXVI) keine Färbung mehr mit Eisenchlorid. Von diesem Produkt konnte neben anderen Salzen ein schön kristallisierendes 2,4-Dinitrophenylhydrazon und das ebenfalls leicht kristallisierende p-Sulfosäurephenylhydrazon hergestellt werden, während die einfachen Ketonreagentien wie Semicarbazid und Phenylhydrazin, gar keine bezw. ölige Derivate lieferten.

Ein meinem Oxyketon (XXVIII) sehr ähnliches Produkt, das Pyridyl-γ-aethoxypropylketon*, das sich nur durch das Fehlen der Oxymethylengruppe unterscheidet, erhielt C r a i g [50]), wenn auch auf anderem Wege. als Zwischenprodukt bei seiner Nicotinsynthese.



Die beiden von ihm daraus dargestellten Ketonderivate, das Phenylhydrazon und das Oxim waren ölig. Der Siedepunkt des Craig'schen Produktes (5 mm, 124/27°) liegt tiefer als der meines Oxyketons, was den Formelbildern entspricht, da ersterem neben einer Methylengruppe vor allem die Oxygruppe fehlt, die ja stets auf den Siedepunkt erhöhend wirkt.

Die sich nun anschließende katalytische Hydrierung verlief nicht in allen Ansätzen einheitlich. Es wurden in einer Reihe von Versuchen sowohl das rohe Oxyketon, teils als Chlorhydrat, teils als freie Base hydriert, als auch das durch nachträgliche Destillation gewonnene Produkt zur Hydrierung gebracht. Während bei der Hydrierung des undestillierten Produktes Wasserstoffmengen verbraucht wurden, die nur wenig unter oder über dem berechneten Wert lagen, lagerte das destillierte Produkt stets bedeutend mehr Wasserstoff an. Es muß daraus geschlossen werden, daß bei der Destillation des Oxyketons geringe Zersetzung oder, was noch näher liegt, teilweise Wasserabspaltung zwischen der Oxy- und der benachbarten Methylengruppe stattfindet, wodurch der Wasserstoffwert erhöht werden muß.

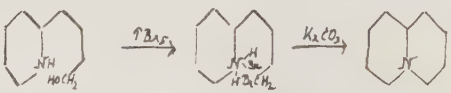


Die Hydrierung erfolgte in Eisessig mit Platinoxyd, das nach Adams, Voorhees und Shriner [51]) hergestellt wurde. Das in Wasser

[49]) siehe [46]), [47]), [48]).
[50]) Am. Soc. **56**, 1147, (1934) (C. 1934, II, 1306).
[51]) Organic Synthesis Vol. VIII, 92.

sehr leicht lösliche Hydrierungsprodukt wurde als zähes Oel erhalten, das trotz mannigfaltiger Versuche durch Umlösen oder durch Unterkühlen nicht in kristallisierte Form zu bringen war. Das hydrierte Produkt gab die Levin'sche [52]) Farbreaktion auf sekundäre Amine.

Die weitere Aufgabe bestand nun darin, die Seitenkette mit dem im Kern befindlichen sekundären Stickstoffatom zu verknüpfen, um zum gewünschten bicyclischen System zu gelangen. Synthesen ähnlicher Art sind in großer Zahl in der Literatur beschrieben. Der erste, der derartige Ringsynthesen ausführte, war Löffler [53]), der mit seinen Mitarbeitern zahlreiche synthetische Versuche über das Conicein, Conhydrin, Chinuclidin und deren Derivate unternommen hat. Von neueren Arbeiten seien kurz zwei erwähnt; einmal die von Clemo [54]), der aus Piperidyl-n-butylalkohol mit PBr_5 das Octahydropyridocolin zu synthetisieren versuchte:



und weiterhin die Synthesen des Norlupinans und β-Lupinans von Winterfeld und Holschneider (l.c.), bei denen durch Halogenierung eines offenkettigen Piperidinderivates das gewünschte bicyclische Ringsystem synthetisiert wurde.

Das zu halogenierende Produkt wurde in gut getrocknetem Chloroform gelöst und mit PBr_3 behandelt. Dabei trat in der Kälte keine Reaktion ein, sondern erst, als die Chloroformlösung auf 40—50° erwärmt war, reagierte das zutropfende PBr_3; dann jedoch so energisch, daß die Lösung an der Stelle, wo das PBr_3 eintropfte, regelmäßig aufsiedete und sich allmählich so stark erwärmte, daß zeitweise äußerlich gekühlt werden mußte. Nach beendeter Einwirkung wurde das aus alkalischer Lösung isolierte Bromierungsprodukt (XXX) ungeachtet dessen, ob ein Teil oder die ganze Menge schon Ringschluß erlitten hat, mit Natriumaethylat in Alkohol einige Zeit in der Wärme behandelt. Dabei trat, als die Siedetemperatur des Alkohols erreicht war, in reichlichen Mengen Na-Br-Abscheidung ein. Das resultierende, zähe Oel zeigte noch positive Beilstein-Probe und reagierte stark ungesättigt. Man darf daher annehmen, daß neben der HBr-Abspaltung, die den Ringschluß bewirkt, auch teilweise das andere Bromatom mit dem sicher ziemlich locker gebundenen tertiären Wasserstoffatom am C_9 als HBr herausgeht, wonach ein Gemisch eines gesättigten aber noch bromhaltigen (XXXI) und eines ungesättigten bromfreien (XXXII) Ringgebildes vorliegen würde.

Der gleiche Befund ergibt sich bei der Norlupinansynthese von Winterfeld und Holschneider. [55]). Um in einer Reaktion die Doppelbindung abzusättigen und das Bromatom durch Wasserstoff auszutauschen, wurde das ungesättigte, halogenhaltige Gemisch nach Busch

[52]) B. **32**, 3389 (1899).
[53]) in zahlreichen Referaten B. **37** - **43** (1904—1910).
[54]) Soc. **1932**, 2959 (C. 1933 I, 1948).
[55]) A. **499**, 118 (1932).

und Stöve [56]) hydriert. Zu diesem Zwecke wurde es in 10%iger äthylalkoholischer Kalilauge gelöst und bei Gegenwart von Palladium-Calciumcarbonat hydriert. Das erhaltene Hydrierungsprodukt, das sowohl Permanganat gegenüber beständig war, als auch mit der Beilstein-Probe kein Halogen mehr nachweisen ließ, wurde nun noch einer längeren Reinigungsoperation unterzogen. Durch Behandlung mit Benzoylchlorid wurden alle Produkte, die etwa noch sekundären Stickstoff enthielten, die also nicht den Ringschluß erlitten hatten, benzoyliert und die nicht benzoylierten Anteile mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt. Aus der salzsauren Lösung wurde nach Zugabe von Natronlauge die tertiäre Base mit Aether extrahiert. Das nach dem Verdampfen des Aethers hinterbleibende Oel wurde im Vakuum destilliert. Ich erhielt die Base so als gelbes, viskoses Oel, das nach ca. 3—4wöchigem Stehen Neigung zur Kristallisation zeigte, die jedoch auch durch weiteres längeres Stehen im Eisschrank nicht auf nennenswerte Mengen gesteigert werden konnte. Das Oel ergab ein kristallisiertes Quecksilber- und Goldsalz; außerdem ließ sich ein Reineckat erhalten, während die anderen Salze wegen ihrer zu leichten Löslichkeit nicht gefaßt werden konnten.

Um nun zum gewünschten Alkohol (XXXIV) zu gelangen, wurde der Ringäther (XXXIII) mit Jodwasserstoffsäure gespalten. Zu diesem Zweck wurde die Substanz mit Jodwasserstoffsäure in einer geeigneten Apparatur zum gelinden Sieden erhitzt. Die entweichenden Jodäthyldämpfe wurden in alkoholischer $AgNO_3$-Lösung aufgefangen. Die in verschiedenen Ansätzen gefundenen Silberjodidmengen entsprachen einer ca. 75%igen Verseifung des Aethers. Das nach beendeter Verseifung durch Verdünnen mit Wasser sich als dunkles Oel absetzende Produkt ließ sich durch kurzes Durchleiten von Schwefeldioxyd fast vollkommen entfärben. Es wurde aus der stark alkalisch gemachten Lösung mit Aether ausgeschüttelt und hinterblieb nach dem Verdampfen des Aethers als klares rotbraunes, sehr zähes Oel. Nach ca. 1-wöchigem Stehen schied sich eine geringe Menge langer Kristallnadeln ab. Da jedoch die Kristallisation nach einer weiteren Woche keine Fortschritte zeigte, wurde das Oel über das Reineckat gereinigt. Dasselbe ließ sich als kristallisiertes, rosa-gefärbtes Pulver erhalten. Durch Zerlegen dieser Additionsverbindung konnte die Base als farbloses und fast geruchloses Oel erhalten werden. Von dem Oel ließ sich außerdem ein Quecksilbersalz herstellen, das bei 201° unter Zersetzung schmolz. Bemerkenswert ist, daß im Gegensatz zum Lupinin das Allolupinin weder aus alkoholischer noch aus wässeriger Lösung, weder als Pikrat noch als Goldsalz fällbar ist.

Dieses Verhalten gibt die Möglichkeit, eine Trennung des Lupinins vom Allolupinin-Rohbasengemisch herbeizuführen.

---

[56]) B. 49, 1063 (1916).

Zusammenfassung.

1. Die Auffindung der α-Methylpicolinsäure und der α'-n-Butylpicolinsäure unter den durch Einwirkung von Bromcyan auf Lupinan erhaltenen Abbauprodukten erbrachte den Nachweis, daß im nicht ganz reinen Lupinin vom Schmelzpunkt 63/65° noch eine zweite strukturisomere Base, Allolupinin genannt, als Begleitbase enthalten sein muß.

2. Um die Eigenschaften dieser strukturisomeren Base kennen zu lernen, wurde ihre Synthese auf verschiedenen in der Dissertation beschriebenen Wegen versucht.

3. Diejenigen Versuche, die von der Pyridyl- bezw. Piperidylpropionsäure ausgingen, boten schon in den Anfangsstufen erhebliche Schwierigkeiten, sodaß von ihrem weiteren Verfolg vorerst Abstand genommen wurde.

4. Dagegen erwies sich eine in Anlehnung an die Norlupinansynthese durchgeführte Kondensation von Picolinsäureester mit δ-Aethoxy-γ-valerolacton als erfolgreich.

5. Die auf diesem Wege gewonnene Base, ein schwach gefärbtes Oel, entsprach in ihrer Zusammensetzung dem Allolupinin. Sie zeigte gegenüber dem Lupinin vorerst keine Neigung zur Kristallisation.

6. Dieses Verhalten und die Löslichkeit der Salze stehen im Einklang mit dem von Couch aus einer anderen Lupinenart, Lupinus Palmeri S. Wats, neben Lupinin isolierten, sehr wahrscheinlich strukturisomeren Base, von ihm Tetralupin genannt. Auch Couch hebt hervor, daß diese Base außerordentlich schwierig, erst nach mehrwöchigem Stehen, Neigung zur Kristallisation zeigt. Ein genauer Vergleich durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt wird allerdings erst möglich ein, wenn es gelingt, die Base kristallin zu erhalten, und eine Probe des von Couch aufgefundenen Tetralupins mir zur Verfügung steht. Die von Couch gemachte Feststellung, daß Tetralupin weder ein Goldsalz noch ein Pikrat liefert, trifft auch für das synthetische Allolupinin zu. Diese Tatsache bietet die Möglichkeit, die Trennung des Lupinins vom Allolupinin durchzuführen.

Experimenteller Teil.

I. Synthese I.

A. α-2-Pyridyl-ω-trichlor-β-oxy-propan (VII).

1. Darstellung.

Das verwendete α-Picolin wurde von Schuchardt als rohes α-Picolin bezogen und nach längerem Stehen über Aetznatron destilliert, wobei es nach geringem Vorlauf zwischen 127/28° überging.

Eine Mischung von 48,5 g a-Picolin und 67,5 g wasserfreiem Chloral wurde mit 153,5 g Amylacetat in einem 1/2 ltr. Rundkolben, dessen Rückflußkühler mit einem Chlorcalciumrohr gegen die Luftfeuchtigkeit abgeschlossen war 10 Stunden lang im Oelbad auf 145° erhitzt. Dabei färbte sich die lebhaft siedende Flüssigkeit sehr bald dunkel und setzte schon nach einigen Stunden an der Kolbenwand eine Schicht schwarzer, verharzter Substanz ab. Nach Beendigung der Reaktion und Abkühlen der Lösung wurde dieselbe von den Krusten, in einen Scheidetrichter abgegossen und solange mit verdünnter Salzsäure (1:8) ausgeschüttelt, bis die salzsaure Lösung bei Zugabe von Alkali nur noch unbedeutende Mengen öliger Base abschied. Es war zur restlosen Extrahierung der Base ca 1 ltr. verdünnter Salzsäure in 15 Anteilen nötig. In gleicher Weise wurden die zuvor zerkleinerten Krusten mehrmals mit heißer verdünnter Salzsäure (1:4) digeriert. Beide salzsauren Auszüge, die der Lösung und die der Krusten wurden nun gemeinsam weiterverarbeitet, da sich aus Vorversuchen ergeben hatte, daß auch die aus der Lösung resultierende Rohbase eine sehr dunkle Masse darstellt. Die vereinigten salzsauren Lösungen wurden unter Zufügung von etwas Tierkohle ca. 1 Stunde lang der Wasserdampfdestillation unterworfen. Dabei wurde in die wässerige Lösung gegangenes Amylacetat und überschüssiges Chloralhydrat entfernt, und gleichzeitig die gröbsten verunreinigenden Beimengungen durch die Tierkohle absorbiert. Die zurückbleibende Lösung wurde filtriert und unter äußerer Kühlung so lange mit festem Natriumcarbonat versetzt, bis sich die gesamte Base als dunkles Oel abgeschieden hatte. Das Oel wurde in Aether aufgenommen und die wässerige, alkalische Lösung noch so lange mit frischem Aether ausgeschüttelt, bis sich derselbe nicht mehr verfärbte. Die hellgelbe ätherische Lösung hinterließ nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat und Verdampfen des Aethers eine dunkle sirupöse Flüssigkeit. Dieselbe wurde im Vakuum der Wasserstrahlpumpe bis auf 120° erhitzt, wobei unverbrauchtes Picolin abdestillierte. Pro Ansatz wurden auf diese Weise durchschnittlich 13—15 g Picolin zurückgewonnen. Die restliche Flüssigkeit wurde noch heiß aus dem Destillierkolben in ein weites Gefäß gegossen. Beim Abkühlen erstarrte die rohe Base zu einer an der Oberfläche schwarzen, im Innern grauen, sehr harten Kristallmasse. Ausbeute: 55 g (35 g aus der Lösung; 20 g aus den Krusten) entsprechend: 47 % der Theorie.

Reinigung der Base. Die dunkelgefärbte Rohbase wurde mit siedendem Petroläther digeriert. Dann wurde die obere hellgelb gefärbte Petrolätherschicht abgegossen, und diese Prozedur solange wiederholt, bis nur noch ein geringer schwarzer Verharzungsrückstand hinterblieb. Aus der Petrolätherlösung schied sich die Base in fast weißen Kri-

stallen ab, deren Ausbeute durch Kühlen mit einer Kältemischung noch bedeutend gesteigert werden konnte. In ganz reinen schneeweißen Kristallen wurde die Base erhalten, nachdem die Petrolätherlösung einmal mit Tierkohle aufgekocht und filtriert worden war. Schmelzpunkt: 86° (Lit.: 86/87°).

2. Regenerierung des Amylacetats.

Das durch verharzte Beimengungen dunkel gefärbte Lösungsmittel wurde mehrmals mit verdünnter NaOH und anschließnd mit Wasser durchgeschüttelt, wobei geringe Aufhellung eintrat. Die über Kaliumcarbonat getrocknete Flüssigkeit wurde anschließend fraktioniert destilliert. Die zwischen 137/45° übergehende Amylacetat-Fraktion wurde für eine neue Kondensation verwendet.

3. Versuche, die bei der Kondensation auftretende Verharzung zu verringern.

a) Die Reaktion wurde durch 20-stündiges Erwärmen auf dem Wasserbad vorgenommen, unter Zusatz von 2 g Zinkchlorid als Kondensationsmittel. Die Verharzung war geringer, die Ausbeute aber sehr unbefriedigend.

b) Die Kondensation wurde in der 1½fachen Menge Lösungsmittel unter sonst gleichen Bedingungen ausgeführt. Die Verharzung war kaum geringer, die Ausbeute nicht größer.

c) Die Mengen des Chlorals und des Picolins wurden je einmal im Ueberschuß zur Reaktion gebracht und gleichzeitig mechanisch gerührt. Auch hier konnte die gleiche Verharzung ohne Ausbeutesteigerung konstatiert werden.

Bildung verkohlter Krusten pro Ansatz: 12—15 g.

B. Piperidylpropionsäurechloridchlorhydrat (XII).

15 g Piperidylpropionsäurechloridchlorhydrat wurden in einem kleinen Rundkolben mit Rückflusskühler mit 45 g Thionylchlorid (5Mol) übergossen. Nach gelindem Anwärmen auf dem Wasserbad kam die Reaktion unter stürmischer Chlorwasserstoffentwicklung in Gang. Durch häufiges Umschütteln wurde für gute Durchmischung gesorgt. Nachdem die Reaktion nach ca. einer halben Stunde abgeklungen war, wurde der zähe Brei im Vakuum vom überschüssigen Thionylchlorid befreit. Der weiße Rückstand wurde im Exsiccator getrocknet und mehrmals mit Aceton digeriert. Schmelzpunkt: 117/20°.

Ausbeute: 15 g.

0,6735 g Substanz: 0,9047 g AgCl
$C_8H_{14}ONCl.\ HCl$ Ber. 33,44 %
Gef. 33,22 %.

4,002 mg Substanz: 0,238 ccm N (25°, 741 mm)
3,032 mg „ 5,11 mg CO_2; 1,83 mg H_2O
$C_8H_{14}ONCl.\ HCl$ Ber.: C 45,28 H 7,07 N 6,60
Gef.: C 45,96 H 6,75 N 6,64.

C. Versuch der Umsetzung zwischen Piperidylpropionsäurechloridchlorhydrat und Natriummalonester zu Produkt XIII.

10,6 g Säurechlorid wurden mit 18,2 g Natriummalonester (2 Mol) in absolutem Benzol zwei Stunden lang auf dem Wasserbad behandelt. Durch häufiges Umschütteln wurde für gute Vermischung der Reak-

tionspartner gesorgt. Eine deutliche Reaktion konnte nicht beobachtet werden. Nach dem Erkalten wurde die abgegossene klare Lösung eingeengt und schließlich im Vakuum auf ca. 150° erwärmt, um etwa entstandenen Malonester zu vertreiben. Es blieben geringe Spuren eines gelben Oels zurück, das jedoch als Platinsalz analysiert dem erwarteten Produkt nicht entsprach.

D. Darstellung der Pyridylpropionsäure.

1. Durch Hydrierung der Pyridylacrylsäure mit Platinmohr und Tetralin.

Zu einer Suspension von 1 g Palladiummohr [57]) in 50 ccm sorgfältig gereinigtem und getrocknetem Tetralin [58]) wurde eine Lösung von 10 g Pyridylacrylsäure (XXI) in 100 ccm Tetralin gegeben. Nach Zugabe von einigen Tropfen Dimethylanilin wurde das Gemisch im Kjeldalkolben zum Sieden erhitzt. Nach kurzer Zeit färbte sich die Lösung dunkel und schied geringe Mengen verkohlter Substanz ab. Nachdem die Lösung eine Stunde im Sieden erhalten war, wurde vom Katalysator und dem verkohlten Rückstand abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Es resultierte eine schwarze, harzige Substanz, die durch Umlösungsversuche weder zu reinigen noch zur Kristallisation zu bringen war.

2. Durch Hydrierung der Pyridylacrylsäure mit Platinoxyd und Wasserstoff.

20 g Pyridylacrylsäurechlorhydrat wurden in 50 ccm Wasser gelöst und nach Zugabe von 2 g Palladium auf Bariumsulfat [59]) unter Schütteln hydriert. Nachdem ca. 2000 ccm H_2 angelagert waren, ließ die Anlagerungsgeschwindigkeit merklich nach. Es wurden daher noch 0,5 g Katalysator nachgefügt. Innerhalb von 20 Stunden ließen sich so 2750 ccm H_2 (berechnet 3400 ccm) anlagern. Die vom Katalysator abfiltrierte wässerige Lösung wurde auf dem Wasserbad eingeengt bis ein gelbes zähes Oel zurückblieb. Dasselbe erstarrte beim Verreiben in der Kälte zu einem festen Kristallbrei. Die Kristalle, die das Chlorhydrat der Pyridylpropionsäure darstellten, wurden, um die freie Pyridylpropionsäure daraus zu gewinnen, auf dem Wasserbad mehrmals mit verdünntem Ammoniak eingeengt. Schließlich extrahierte ich aus dem trockenen Kristallrückstand die freie Pyridylpropionsäure mit heißem Aceton, wobei Ammonchlorid als unlöslicher Rückstand verblieb. Ich erhielt auf diese Weise ein schneeweißes Kristallisat, das bei 141° schmolz. (Feist [60]): Schmelzpunkt: 141°).

Ausbeute: 10,6 g entsprechend 65 % der Theorie.

Platinsalz. Auf Zugabe von Platinchloridlösung zur wässerig salzsauren Lösung der Pyridylpropionsäure schied sich nach kurzem Stehen das Platinsalz in roten Prismen ab, deren Zersetzungspunkt bei 175/77° lag (Feist: 177°).

NB. Die Darstellung des Säurechlorids der Pyridylpropionsäure mittels Thionylchlorid führte vorerst zu einer schwarzen undefinierbaren Masse, sodaß die geplante Einwirkung von Natriummalonester bisher nicht ausgeführt werden konnte.

[57]) Willstätter, B. **54**, 123 (1920).
[58]) Kindler und Peschke, A. **497**, 193 (1932).
[59]) E. Schmidt, B. **52**, 409 (1919).
[60]) siehe [39]).

II. Synthese II.

A. δ-Clor-γ-valerolacton (XXXVII).

Das verwendete Epichlorhydrin wurde von Schuchardt bezogen unter der Bezeichnung „Reinst". Epichlorhydrin, wie Malonester wurden vor der Kondensation über Chlorcalcium getrocknet und einmal destilliert.

Folgender Ansatz wurde mehrmals mit Erfolg und guter Ausbeute in etwas veränderter Weise, als in der Literatur beschrieben, durchgeführt.

9 g Na wurden in 150 ccm abs. Alkohol gelöst; zu der kalten, klaren Alkoholatlösunng wurden 60 g Malonester zugefügt. Die sofortige Abscheidung von Natriummalonester wurde durch kurzes Kühlen mit Eis noch vermehrt. Zu der festen Masse von Natriummalonester wurde die Lösung von 34,5 g Epichlorhydrin in 50 ccm abs. Alkohol direkt zugegeben. Die Kondensation nimmt man am besten in einem weithalsigen 500 ccm Rundkolben vor, der mit einem auf den Boden reichenden Thermometer und einem mit Chlorcalciumrohr abgeschlossenen Steigrohr versehen ist. Durch dauerndes kräftiges Umschütteln löste sich der feste Na-Malonester unter langsamem Ansteigen der Temperatur allmählich auf. Die Temperatur wurde durch äusserliches Kühlen mit Eiswasser unterhalb 50° gehalten. Nach ca. 10 Minuten, nachdem fast aller Natriummalonester sich umgesetzt hatte, erstarrte die Lösung shon in der Wärme plötzlich zu einem dicken Kristallbrei. Unter gutem Feuchtigkeitsausschluß blieb die feste Masse noch einige Stunden stehen, wurde dann abgesaugt und in der genügenden Menge verdünnter Schwefelsäure gelöst. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt, und der Rückstand ebenfalls in verdünnter Schwefelsäure gelöst. Das ausgeschiedene gelbe Oel wurde abgetrennt und die Lösung noch mehrmals mit Aether ausgeschüttelt. Das nach dem Abdunsten des Aethers hinterbliebene Oel wurde mit dem direkt abgetrennten vereinigt.

Der so gewonnene rohe Valerolactoncarbonester wurde direkt ohne vorherige Reinigung verseift. Zu diesem Zweck wurde das Oel in konz. Salzsäure gelöst (auf 100 g Ester 500 ccm konz. HCl) und eine Stunde lang im Oelbad auf 130—140° erhitzt. Die Salzsäure wurde sodann im Vakuum entfernt, und, nachdem die verdünnte Salzsäure restlos abdestilliert war, die Temperatur soweit erhöht, bis unter starker Abnahme des Vakuums Kohlendioxyd-Abspaltung eintrat. Nachdem sich das ursprüngliche Vakuum wieder eingestellt hatte, die Decarboxylierung also beendet war, wurde das Lacton direkt anschließend zwischen 132/35° überdestilliert, ohne vorher in Aether aufgenommen und getrocknet worden zu sein Die Ausbeute betrug 33,5 g entsprechend 67 % der Theorie (Literatur: 22,4 g).

B. δ-Aethoxy-γ-valerolacton (XXXVIII).

7 g Natrium wurden in 150 ccm abs. Alkohol gelöst. Der abs. Alkohol war vorher noch einmal über wenig metallischem Natrium destilliert worden. Zu der klaren Alkoholatlösung wurde die Lösung von 27 g Chlorlacton in 50 ccm abs. Alkohol zugefügt. Es trat momentan reichliche Natriumchloridabscheidung ein. Nachdem das Gemisch über Nacht gestanden hatte, wurde es mit verdünnter

Salzsäure schwach angesäuert, vom ausgeschiedenen Kochsalz getrennt, und die klare schwach gelbe Lösung im Vakuum bei 30-50° eingeengt. Das zurückbleibende braune Oel wurde bei 26 mm fraktioniert, wobei nach einem geringen Vorlauf zwischen 110—120° die Hauptmenge bei 138—142° überging, während ein weiterer verharzter Anteil im Destillierkolben zurückblieb. Die in der Literatur beschriebene Fraktion 120—140° bei 26 mm konnte nicht erhalten werden. Die Hauptfraktion siedete bei einer zweiten Destillation bei 127/29° 14 mm (Aussenbadtemperatur: 140/45°), während in der Literatur angegeben wird 123/24° 14 mm. Die Ausbeute betrug 26 g entsprechend 90 % der Theorie (Literatur: 16 g).

2,972 mg Substanz: 6,26 mg CO_2, 2,20 mg H_2O.

$C_7H_{12}O_3$ Ber.: C 58,29 H 8,39.

Gef.: C 58,03 H 8,37.

C. Kondensation von Picolinsäureaethylester mit δ-Aethoxy-γ-valerolacton zum α-Pyridyl-α'[δ-aethoxy-γ-valerolactonyl]keton (XXVI).

Zu 3 g feingeschnittenem Natrium, die sich in 50 ccm trockenem Benzol befanden, wurde eine Mischung aus 15 g Picolinsäureaethylester und 14 g δ-Aethoxy-γ-valerolacton gegeben. Die Erhöhung eines oder des anderen Reaktionspartners oder der Natriummenge hatte auf die Ausbeute keinen Einfluß. Die Reaktion wurde in einem Rundkolben vorgenommen, dessen Rückflußkühler zwecks Feuchtigkeits- und Kohlensäureausschluß mit Chlorcalcium und Natronkalk abgeschlossen war. Die Kondensation setzte sofort unter gelinder Wasserstoffentwicklung ein. Gleichzeitig begann die Lösung sich rot zu färben und war in kurzer Zeit undurchsichtig dunkel. Mit stark zunehmender Wasserstoffentwicklung erwärmte sich die Lösung und kam schließlich zum Sieden. Um eine zu stürmische Wasserstoffentwicklung und ein Aufsieden des Benzols zu verhindern, nicht zuletzt, um bei höherer Temperatur begünstigte Nebenreaktionen hintanzuhalten, wurde jetzt äußerlich mit Eiswasser gekühlt Nach 10—15 Minuten war die Reaktion abgeklungen; darauf wurde die Lösung noch zwei Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt, bis die letzten Natriumreste verschwunden waren. Die Lösung blieb über Nacht stehen und hatte sich alsdann in einen steifen Brei verwandelt.

Die Aufarbeitung des Kondensationsproduktes wurde auf zwei Wegen versucht:

a) Der zähe Brei wurde scharf abgesaugt, was infolge seines teilweise verharzten Zustandes sehr mühselig war, und mehrmals mit Benzol nachgewaschen, dabei trat eine starke Aufhellung ein. Die abgesaugte, trockene Masse wurde mehrmals mit Aether digeriert, worauf ein schneeweißes, aber äußerst hygroskopisches Pulver resultierte. Es stellte das Natriumsalz der Enolform des Kondensates dar.

Die wässerige Lösung, die stark alkalische Reaktion zeigte, gab mit Eisenchloridlösung eine rote Färbung. Auf Zusatz von Eisessig schied die Lösun ein unlösliches Oel ab. Das Salz ist leicht löslich im Wasser, Methylalkohol, Aceton, ziemlich leicht löslich

in Benzol, unlöslich in Aether. Es beginnt schon bei 75° zu sintern und schmilzt bei 115°. Wegen seiner stark hygroskopischen Eigenschaften eignet es sich nicht zur Analyse.

Da dieser Weg der Aufarbeitung des Kondensationsproduktes sehr mühselig und die Reinigung zudem mit großen Verlusten verbunden ist, wurde eine andere Methode zur Gewinnung des Kondensationsproduktes ausgearbeitet.

b) Das als dunkel gefärbte Masse erhaltene Kondensat wurde im Wasser gelöst und von der Benzolschicht getrennt. Die benzolische Lösung wurde noch mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt, bis sie hellgelb gefärbt war, bezw. die wässerige Lösung auf Zufügen von Eisessig keine Trübung mehr ergab. Darauf wurde aus den vereinigten wässerigen Ausschüttelungen durch Zufügen von Eisessig das Kondensat als dunkles Oel abgeschieden, indem gegen Ende solange tropfenweise Eisessig zugesetzt wurde, als noch eine Trübung auftrat. Das Oel wurde mit Aether ausgeschüttelt und die wässerige Lösung anschließend im Extraktionsapparat von Kutscher/Steudel ausgeäthert. Die vereinigten ätherischen Lösungen wurden mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und hinterließen nach Vertreiben des Aethers ein dunkelbraunes zähes Oel. Um noch darin enthaltene nicht umgesetzte Ausgangsprodukte zu entfernen, wurde es einige Zeit im Hochvakuum bei 0,1 mm auf Wasserbadtemperatur erwärmt, wobei jedoch nur ein geringer Gewichtsverlust eintrat.

Auf diese Weise konnten 24,2 g Kondensationsprodukt isoliert werden, was einer Ausbeute von 80 % entspricht. Das dunkelbraune Oel von zäher Viskosität zeigt an Furfurol erinnernden Geruch. Es ist in allen organischen Lösungsmitteln leicht, in Wasser unlöslich.

Reineckesalz. Wässerige Reineckesalzlösung zu der salzsauren Lösung der Base zugefügt, erzeugte einen amorphen, voluminösen Niederschlag. Derselbe wurde durch Erwärmen auf dem Wasserbad nochmals in Lösung gebracht und kam nach dem Filtrieren der Lösung beim Abkühlen als feinkörniges rotes Kristallpulver heraus. Schmelzpunkt 128—130°. Bei 160° beginnt es, sich zu zersetzen indem die ganze Masse von kleinen Bläschen durchsetzt ist.

Quecksilbersalz. Zu der wässerig-salzsauren Lösung des Kondensates fügte ich eine ausreichende Menge Sublimatlösung, wobei die Lösung vollkommen klar blieb. Erst nach teilweisem Einengen der Lösung schied sich beim Abkühlen ein Oel ab, das nach kurzem Stehen in warzenförmig angeordneten weißen Kristallen erstarrte. Die Kristalle bildeten bei 100/102° eine trübe Schmelze, die bei 116° klar wurde.

p-Sulfosäurephenylhydrazon. Zu der verdünnt salzsauren Lösung des Kondensates gab ich eine überschüssige, heiß gesättigte, wässerige Lösung von Phenylhydrazin-p-sulfosäure. Beim Abkühlen schieden sich reichliche Mengen der ursprünglichen Phenylhydrazin-p-sulfosäure in charakteristischen langen, blaßrosa gefärbten Nadeln ab. Nach eintägigem Stehen filtrierte ich davon ab und impfte das Filtrat mit einigen roten Kristallen, die sich inzwischen über der Sulfosäure ausgeschieden hatten, an. Nach einem weiteren Tage hatten sich größere Mengen tiefroter nadeliger Kristalle in großen Wulsten an der Glaswand gebildet. Die über Phosphorpentoxyd getrockneten Kristalle schmolzen bei 234/36° unter Zersetzung. Nach einmaligem Umkristallisieren aus

heißem Wasser war der Zersetzungspunkt auf 230° gesunken. Wahrscheinlich ist beim Erhitzen mit Wasser geringe Aufspaltung in die Ausgangsprodukte eingetreten: eine Erscheinung, die auch Biltz [61]) bei der Umsetzung von Aldehyden mit Phenylhydrazin-p-sulfosäure feststellte.

Farbreaktion. Auf Zusatz von einigen Tropfen Eisen(3)chloridlösung zur salzsauren Lösung der Base trat Rotfärbung ein, die beim Stehen nachdunkelte.

Nunmehr wurde das rohe Kondensat im Hochvakuum destilliert. Es ging bei 0,4 mm zwischen 173/75° (Außenbadtemperatur: 200/10°) als goldgelbes, schwachriechendes zähes Oel über. Aus 21,5 g Rohkondensat wurden 18 g Destillat erhalten, das an der Luft unverändert haltbar ist.

4,494 mg Substanz:	0,245 ccm N (23°, 734 mm)	
3,043 mg „	7,03 mg CO_2,	1,62 mg H_2O.
$C_{13}H_{15}O_4N$	Ber.: N 5,62	C 62,62 H 6,07
	Gef.: N 6,07	C 63,01 H 5,95.

Reineckesalz: Ziegelrotes Pulver. Schmelzpunkt 128—130°. Zersetzungspunkt 161/62°.

2.028 mg Substanz: 0,318 ccm N (22,5°, 732 mm).

$C_{13}H_{15}O_4N$ $(HCr(SCN)_4(NH_3)_2)$ Ber. N 17,25

Gef. N 17,45.

Quecksilbersalz: Ebenfalls beim Einengen zuerst ölige Fällung, die beim Animpfen rasch durchkristallisierte. Schmelzpunkt 98/99° (trübe); 117° (klar). Der Mischschmelzpunkt mit dem aus dem Rohkondensat hergestellten Quecksilbersalz zeigt keine Depression.

p-Sulfosäurephenylhydrazon. Stimmt im Aussehen und Zersetzungspunkt mit demjenigen aus dem Rohkondensat überein.

Somit dürfte zur Genüge bewiesen sein, daß sich das Rohkondensat durch Destillation reinigen läßt ohne dabei Zersetzung zu erleiden.

Von den übrigen Salzen und Derivaten kam das Goldsalz und Phenylhydrazon ölig; während mit Sozojodolsäure, Styphninsäure, Pikrinsäure, Jodmethyl, Platinchlorid und Perchlorsäure auch beim Einengen keine Fällung mehr zu erreichen war.

D. Verseifung des α-Pyridyl-α' [δ-Aethoxy-γ-valerolactonyl] -ketons zum α-Pyricyl- α' [δ-aethoxy-γ-oxy-n-butyl]-keton (XXXVIII).

20 g des destillierten Kondensationsproduktes (XXVI) wurden in einem geeigneten Rundkolben mit eingeschliffenem Rückflußkühler mit 100 ccm konz. Salzsäure übergossen, wobei starke Erwärmung unter Bildung einer homogenen Lösung eintrat. Die salzsaure Lösung wurde im Oelbad, dessen Temperatur 130/140° betrug, zum kräftigen Sieden erhitzt. Die Kohlendioxydabspaltung ließ sich auf folgende Weise sichtbar machen. Auf dem Rückflußkühler wurden zwei hintereinander geschaltete Peligotrohre angebracht, von denen das erstere Silbernitratlösung, das letztere Kalkwasser enthielt. Die rasche Trübung des Kalkwassers zeigte die Entstehung von Kohlensäure an. Das Ende der Ver-

61) B. 68; 221 (1935).

seifung zeigte sich einmal durch das Ausbleiben der Kalkwassertrübung an, zum andern durch den negativen Verlauf der Farbreaktion mit Eisen(3)-chloridlösung. Nach beendeter Verseifung wurde die salzsaure Lösung im Vakuum eingeengt bis das Chlorhydrat als dunkle sirupöse Masse zurückblieb. Es wurde in Wasser gelöst und mit Tierkohle aufgekocht, wodurch eine geringe Aufhellung erreicht wurde. Die filtrierte salzsaure Lösung wurde unter gleichzeitiger Kühlung mit festem Natriumcarbonat alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der Chloroformlösung mit Kaliumcarbonat und Abdestillieren des Lösungsmittels hinterblieb ein dunkelbraunes, sehr zähes Oel. Die Ausbeute an diesem rohen Verseifungsprodukt betrug 16,8 g, entsprechend 94 % der Theorie.

Das Produkt ist leicht löslich in Alkohol und Aceton, schwer löslich in Wasser.

Quecksilbersalz. Durch Zufügen einer wässerigen Sublimatlösung zur salzsauren Lösung der Base schied sich ein dunkles Oel ab. Es wurde durch H_2S zerlegt und aus dem Filtrat nach Vertreiben des Schwefelwasserstoffs von neuem mit Sublimatlösung fraktioniert gefällt, indem die ersten verunreinigten Fällungen durch Filtrieren getrennt wurden. Auf diese Weise erhielt ich ein helles Oel, das nach einiger Zeit zu weißen Kristallen erstarrte. Sie begannen bei 75° zu schmelzen und bildeten bei 103° eine klare Flüssigkeit.

9,80 g Substanz	6,65 g HgS;	7,45 g Substanz	4,9 g HgS
4,825 mg „	0.054 ccm N	(23°, 739 mm).	
$C_{12}H_{17}O_3N$. HCl. 3 $HgCl_2$		Ber.: Hg 56,03	N 1,30
		Gef.: Hg 56,9	N 1,25.

p-Sulfosäurephenylhydrazon. Durch Zufügen einer heiß gesättigten wässerigen Phenyl-p-sulfosäurelösung zur salzsauren Lösung der Base erhielt ich das Hydrazon beim Abkühlen in gelben Kristallen. Nach dem Umkristallisieren aus Methylalkohol lag der Schmelzpunkt bei 233°, der Zersetzungspunkt bei 248/52°.

Reineckesalz. Zur salzsauren Lösung der Base wurde eine wässerige Lösung von Reineckesalz zugegeben, wodurch das Reineckat als rotes Pulver erhalten wurde. Es schmolz bei 117° und zersetzte sich bei 175/78°.

Die Base wurde nun durch Destillation gereinigt. Sie ließ sich bei 0,3 mm zwischen 117/120° (Außenbadtemperatur: 140 /150°) überdestillieren und bildete dann ein fast farbloses Oel, das sich sehr rasch an der Luft dunkel färbte.

2,847 mg Substanz	6,79 mg CO_2	1,96 mg H_2O.
$C_{12}H_{17}O_3N$	Ber. C 64,57	H 7,62
	Gef. C 65,04	H 7,70.

Da die aus dem destillierten Produkt hergestellten Derivate (Quecksilbersalz, p-Sulfosäurephenylhydrazon und Reineckat) mit den oben angegebenen gleiche Schmelz- bezw. Zersetzungspunkte zeigten, ist auch hier die Möglichkeit einer Reinigung durch Destillation bewiesen.

2,4-Dinitrophenylhydrazon. Zu einer verdünnt essigsauren Lösung des destillierten Produktes fügte ich eine heiße Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazon in Eisessig. Die vereinigten Lösungen wurden noch kurze Zeit im siedenden Wasserbad erwärmt. Beim Abkühlen schied sich das Hydrazon als sehr voluminöses, hellgelbes Kristallpulver aus.

Es zeigte einen Schmelzpunkt von 161/62°, der beim einmaligen Umkristallisieren aus Methylalkohol auf 164/65° stieg.

2,619 mg Substanz 0,393 ccm N (25°, 761 mm)
3,216 mg „ 6,36 mg CO_2, 1,50 mg H_2O.
$C_{13}H_{21}O_6N_4$ Ber.: N 17,37 C 53,57 H 5,25
Gef.: N 17,22 C 53,93 H 5,22

Goldsalz und Phenylhydrazon konnten nur als Oele gefaßt werden.

E. Hydrierung des α-Pyridyl- α'[δ-aethoxy-γ-oxy-n-butyl]-ketons zum α- [α'-Piperidyl]- α, δ-dioxy-ε- aethoxy-n-propan (XXIX).

12,4 g α-Pyridyl-α' [δ-aethoxy-γ-oxy-n-butyl] - ketonchlorhydrat, aus der undestillierten Base (XXVIII) gewonnen, wurden in 30 ccm Eisessig gelöst und mit 0,3 g PtO_2 hydriert. Dabei ergab es sich im Laufe der Versuche, daß ein Zusatz von gebrauchtem Platinschwarz die Anlagerungsgeschwindigkeit bedeutend steigerte. In zwanzig Stunden hatten sich 4833 ccm H_2 (berechnet 4695) angelagert. Bei den verschiedenen mit diesem Produkt ausgeführten Hydrierungsansätzen wurden Wasserstoffmengen verbraucht, die zwischen 95 und 106 % der berechneten Menge lagen. Wurde dagegen das freie, destillierte Produkt (XXVIII) hydriert, so konnte eine Wasserstoffanlagerung bis zu 140 % festgestellt werden. Nach beendeter Hydrierung wurde vom Katalysator abfiltriert, und die Lösung nach Zusatz von wenig konz. Salzsäure im Vakuum eingeengt. Der zähe Rückstand wurde wieder mit Wasser verdünnt, und die Lösung mit Natriumcarbonat gesättigt. Daraus wurde die Base mit Chloroform extrahiert, die Lösung über Kaliumcarbonat getrocknet und das Chloroform abdestilliert. Das Hydrierungsprodukt hinterblieb als hellgelbes, zähes Oel, das in Wasser, Alkohol, Chloroform, Aceton leicht löslich, in Aether schwer löslich ist.

Quecksilbersalz. Beim Einengen der salzsauren Lösung der Base mit überschüssiger wässeriger Sublimatlösung schied sich das Quecksilbersalz in sternförmig angeordneten, seidenglänzenden Nadeln vom Schmelzpunkt 129° aus.

5,140 mg Substanz 0,127 ccm N (20,5°, 742 mm)
$C_{12}H_{25}O_3N.HCl.HgCl_2$ Ber.: N 2,61
Gef.: N 2,81.

Reineckesalz. Eine wässerige Reineckesalzlösung erzeugte in der salzsauren Lösung des hydrierten Produktes einen amorphen Niederschlag, der nach nochmaligem Auflösen durch Erwärmen als feines Kristallpulver in der Kälte sich wieder abschied. Schmelzpunkt 129/30°.

1,997 mg Substanz 0,324 ccm N (23,5°, 745 mm)
3,574 mg „ 4,64 mg CO_2 1,74 mg H_2O,
0,525 mg Cr_2O_3.

$C_{12}H_{25}O_3N.(HCr(SCN)_4(NH_3)_2)$
Ber.: N 17,84 C 34,93 H 5,68 Cr 9,46
Gef.: N 18,31 C 35,41 H 5,45 Cr 10,05.

Benzoylderivat. Ich schüttelte das Hydrierungsprodukt mit Benzoylchlorid unter allmählichem Zufügen von Natronlauge bis zur dauernd alkalischen Reaktion bezw. bis der Geruch nach Benzoylchlorid fast ganz verschwunden war. Gleichzeitig wurde das Gefäß, in dem die Benzoylierung vorgenommen wurde, mit fließendem Wasser gekühlt. Darauf wurde die alkalische Lösung ausgeäthert, sodann die ätherische Lösung mehrmals mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt, um etwa nicht benzoylierte basische Anteile herauszuholen. Die mit Kaliumcarbonat getrocknete ätherische Lösung hinterließ nach dem Vertreiben des Aethers ein blankes, gelbes Oel, das sich nicht zur Kristallisation bringen ließ.

3,650 mg Substanz 0,128 ccm N (25°, 761 mm)
$C_{19}H_{29}O_4N$ Ber. N 4,18 Gef. 3,98.

Phenylcyanat. Die Base wurde mit überschüssiger Phenylcyansäure in absolut ätherischer Lösung eine Stunde auf dem Wasserbad unter Ausschluß von Feuchtigkeit erhitzt. Nach Vertreiben des Aethers und der überschüssigen Phenylcyansäure im Vakuum hinterblieb das Einwirkungsprodukt als Oel, das geringe Neigung zur Kristallisation zeigte. Die minimalen Mengen kristallinen Produktes konnten jedoch nicht vom Oel befreit werden.

Farbreaktion nach Levin. Ich löste ein kleines Körnchen Nitroprussidnatrium in 3 ccm Wasser, gab 2 Tropfen 80%igen Acetaldehyd hinzu und dann eine kleine Probe meines sekundären Amins. Die Lösung begann ganz allmählich sich rot zu färben und war nach einigen Minuten tief rot. Die gleiche Reaktion ergab mit Piperidin eine kornblumenblaue Färbung.

Ich versuchte schließlich, auch bei dieser Stufe durch Destillation eine gründlichere Reinigung zu erzielen. Abgesehen davon, daß das Destillat in einem verhältnismäßig großen Intervall überging, zeigten auch die daraus hergestellten Salze mit den aus dem undestillierten Produkt gewonnenen starke Abweichungen. Die Möglichkeit einer Zersetzung oder intramolekularen Wasserabspaltung ist bei dieser Verbindung auch weitgehend gegeben.

F. Ringschluß des α- [α'-Piperidyl]-α, δ-dioxy-ε-aethoxy-n-propans zum 4-Aethoxy-methyl- octahydropyridocolin (XXXIII).

1. Bromierung mit Phosphortribromid.

8 g hydriertes Produkt (XXIX) wurden in 30 ccm trockenem Chloroform gelöst. Die Lösung erwärmte ich auf ca. 40° und ließ nun 12 g Phosphortribomid langsam zutropfen. Für diesen Versuchsteil wurde eine Apparatur mit eingeschliffenem Tropftrichter und Rückflußkühler verwendet, wobei der Rückflußkühler mit einem Chlorcalciumrohr gegen Luftfeuchtigkeit abgeschlossen war. An der Stelle, wo das Tribomid zutropfte, trat stets eine deutliche Reaktion ein, unter Aufsieden der Flüssigkeit, wobei dieselbe auch ohne weitere Wärmezufuhr sich weiterhin erwärmte. Das Tempo des zutropfenden Phosphortribomids wurde so reguliert, daß stets eine deutliche Reaktion zu bemerken war. Anschließend wurde noch eine halbe Stunde auf dem Wasserbad erhitzt, in welcher Zeit die starke Bromwasserstoffentwicklung ziemlich abgeklungen war. Nach dem Abkühlen der Lösung wurde das überschüssige Phosphortribromid bei äußerer Küh-

lung durch tropfenweises Zufügen von Wasser zersetzt, und schließlich die bromierte Base mit 50%iger Kalilauge in Freiheit gesetzt. Aus der stark alkalischen Lösung wurde dieselbe mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Verdampfen der getrockneten Chloroformlösung hinterblieben 4,5 g eines dunklen Oeles. Es wurde versucht, dasselbe durch Umlösen aus Alkohol-Essigester oder Alkohol-Aether kristallin zu erhalten; was jedoch ergebnislos verlief.

Da angenommen werden mußte, daß die dibromierte Base (XXX) in der stark alkalischen Lösung schon teilweise Ringschluß zum Produkt XXXI erlitten hatte und daher nicht mehr einheitlich war, wurde das Oel, um vollkommenen Ringschluß zu erreichen, wie folgt behandelt:

2. Ringschluß mit Natriumaethylat.

2 g wurden in 20 ccm abs. Alkohol gelöst und dazu eine Alkoholatlösung gefügt, die durch Auflösen von 0,5 g Natrium in 50 ccm Alkohol hergestellt war. Die klare alkoholische Lösung wurde zum gelinden Sieden erhitzt, wobei beim Erreichen des Siedepunktes deutliche Na-Br-Abscheidung eintrat. Das Erhitzen wurde eine Stunde lang fortgesetzt, darauf die abgekühlte Lösung mit konz. Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt (lackmussauer), und vom ausgeschiedenen Natriumbromid-chloridgemisch abfiltriert. Die Lösung wurde im Vakuum bis zur Sirupkonsistenz eingeengt, sodann mit verdünnter Natronlauge alkalisch gemacht und die schließlich mit Natriumcarbonat gesättigte Lösung mehrmals mit Aether ausgeschüttelt. Die über Kaliumcarbonat getrocknete ätherische Lösung hinterließ ein klares, braunes Oel, das einen lupinanartigen Geruch hatte. Die Levin'sche Farbreaktion verlief negativ. Es war stark ungesättigt, was sich dadurch zu erkennen gab, daß es eine Lösung von Permanganat in Aceton momentan entfärbte. Außerdem war es nach der Beilstein-Probe noch halogenhaltig. Es ist daher berechtigt, das Oel als ein Gemisch aus den Produkten XXXI und XXXII anzusehen.

Da sich aus Versuchen ergeben hatte, daß die direkte Hydrierung dieses Oels stets sehr rasch zum Stillstand kommt, was ich auf eine Vergiftung des Katalysators durch geringe Spuren von noch anhaftenden Phosphorverbindungen zurückführe, wurde das Produkt zuvor im Hochvakuum destilliert. Die Hauptmenge ging bei 0,2 mm zwischen 90—110° als dünnflüssiges, klares Oel über. Aus 14 g konnten so 7 g Destillat erhalten werden, während der Rest im Kolben als verharzte Masse verblieb.

3. Hydrierung nach Busch/Stöve.

7 g des destillierten Oels wurden in 20 ccm abs. Alkohol gelöst, dazu 40 ccm alkoholischer Kalilauge gefügt, und diese Mischung mit 1 g Palladium-Calciumcarbonat hydriert. Unter Schwarzfärbung des Katalysators wurden in rascher Folge 200 ccm Wasserstoff angelagert. Als die Anlagerung zum Stillstand kam, wurde noch etwas Katalysator nachgefügt, wodurch jedoch keine weitere Wasserstoffaufnahme erzielt werden konnte. Es wurde vom Katalysator abfiltriert; das Filtrat salzsauer gemacht und dasselbe nach Abtrennen des ausgeschiedenen Kaliumchlorids im Vakuum eingeengt. Der mit verdünnter NaOH aufgenommene Rückstand wurde sorgfältig ausgeäthert. Aus der ätherischen Lösung konnten schließlich 5,7 g eines gelbbraunen viskosen Oels isoliert werden. Dasselbe war halogenfrei und gesättigt. Zur

weiteren Reinigung wurde es mit Benzoylchlorid behandelt, um etwa noch vorhandene nicht ringgeschlossene, sekundäre Stickstoffverbindungen zu entfernen.

4. Reinigung durch Benzoylierung und Destillation.

Zu diesem Zweck wurden 2,7 g des Oels mit der doppelten Menge Benzoylchlorid geschüttelt; wobei Erwärmung des Reaktionsgemischs durch äußere Kühlung vermieden wurde. Von Zeit zu Zeit wurde Natronlauge nachgefügt, bis schließlich die Lösung dauernd alkalisch blieb. Die alkalische Lösung wurde mit Aether ausgeschüttelt, und darauf die Aetherlösung mit 2 n-Salzsäure behandelt, um die nicht benzoylierte ringgeschlossene Base herauszuholen. Das Ausschütteln mit Salzsäure wurde solange fortgesetzt, bis die salzsaure Lösung mit Meyers Reagens keine Trübung mehr gab. Aus der salzsauren Lösung schied sich die Base beim Zufügen von Natronlauge in weißer wolkiger Form als Oel aus, das mit Aether ausgeschüttelt wurde. Die getrocknete ätherische Lösung hinterließ ein gelbes viskoses Oel, das anschließend noch durch Destillation im Vakuum gereinigt wurde. Bei 11 mm ging es als schwach gelbes, dünnflüssiges Oel zwischen 142—144° über. Es ist in Wasser unlöslich, in organischen Lösungsmitteln leicht löslich.

Goldsalz. Beim Zufügen von Goldchloidlösung zur salzsauren Lösung des Ringäthers trat eine reichliche, ölige Fällung ein, die nach einigem Stehen durchkristallisierte. Schmelzpunkt 85/87°.

Quecksilbersalz. Zu der salzsauren Lösung der Base wurde überschüssige Sublimatlösung gegeben. Die klare Lösung wurde eingeengt und vom anfangs ausgeschiedenen Sublimat abfiltriert. Beim weiteren Einengen kam das Quecksilbersalz in langen Säulen heraus. Schmelzpunkt 125/26°.

Reineckesalz. Die Darstellung geschah auf schon mehrfach beschriebene Weise. Schmelzpunkt 125/26°.

2,818 mg Substanz : 3,78 mg CO_2 1,35 mg H_2O 0,400 mg Cr_2O_3

$C_{16}H_{30}ON_7S_4Cr$

Ber.: C 37,16 H 5,85 Cr 10,06
Gef.: C 36,58 H 5,36 Cr 9,77.

G. Verseifung des 4-Aethoxymethyl- octahydropyridocolins mit Jodwasserstoffsäure zum Allolupinin (XXXIV).

0,6 g des Ringäters (XXXIII) wurden mit ca. 15 ccm Jodwasserstoffsäure (d=1,7) überschichtet, wobei schwache Erwärmung auftrat. Die jodwasserstoffsaure Lösung wurde in einem Paraffinbad auf 130—140° erwärmt. Zur Absorbierung mitgerissener Joddämpfe passierten die entwickelten Jodäthyldämpfe eine Mischung aus gleichen Teilen 2,5 %iger Cadmiumsulfatlösung und 2,5 % iger Natriumthiosulfatlösung nach einer neuen Vorschrift von A. Friedrich [62]), statt der sonst üblichen wässerigen Aufschlemmung von rotem Phosphor; die so gereinigten Jodäthyldämpfe wurden in alkoholischer Silbernitratlösung aufgefangen. Nach ca. 10 Minuten trat die Abscheidung des Silberdoppelsalzes ein, was sich durch die Trübung der Silbernitratlösung bemerkbar machte. Nach zwei Stunden hatte sich das Silberdoppelsalz

[62]) H. **163**, 141 (1927).

in kompakter Form abgesetzt. Nachdem noch eine weitere Stunde erhitzt worden war, wurde das Silberdoppelsalz durch Erhitzen auf dem Wasserbad zerlegt, und nach dem Filtrieren und Trocknen zur Wägung gebracht. Die Silberjodidmenge betrug 0,535 g (berechnet: 0,714 g), was einer 75%igen Verseifung entspricht. Zwei weitere Ansätze ergaben ebenfalls Werte, die zwischen 70 und 80 % lagen.

Aus der jodwasserstoffsauren Lösung schied sich beim Verdünnen mit Wasser ein dunkles Oel ab, das sich durch ½stündiges Durchleiten von Schwefeldioxyd vollkommen entfärben ließ. Die Lösung wurde darauf mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und mit Aether ausgezogen. Nach dem Trocknen und Vertreiben des Aethers verblieb ein zähes, gelbbraunes Oel von heuartigem Geruch. Nach 2-wöchigem Stehen schied sich eine geringe Menge nadeliger Kristalle ab, die vom Oel durch Abpressen auf Ton getrennt den Schmelzpunkt 123/25° zeigten.

Quecksilbersalz. Nach dem Einengen der mit Sublimatlösung versetzten salzsauren Lösung der Base in kleinen, einmal zu Rosetten, ein anderes Mal federbartförmig angeordneten Prismen. Schmelzpunkt 201° (unter Zersetzung).

Reineckesalz. Beim Versetzen der salzsauren Lösung der Base mit Reineckesalzlösung entstand ein voluminöser, amorpher Niederschlag. Er wurde durch Zufügen von verdünnter Salzsäure nochmals in der Hitze gelöst und die Lösung heiß filtriert. Beim Abkühlen trat eine geringe kirstalline Abscheidung ein, von der abfiltriert wurde. Das eingeengte Filtrat wurde von neuem mit Reineckesalzlösung versetzt, wobei das Reineckat als feines rosa gefärbtes Kristallpulver erhalten wurde. Nach dem Trocknen über Phosphorpentoxyd zeigte es einen Schmelzpunkt von 152/53°.

2,190 mg Substanz 0,388 N (23°, 737 mm)
2,877 mg „ 3,91 mg CO_2 1,36 mg H_2O 0,454 mg Cr_2O_3

$C_{14}H_{26}ON_7S_4Cr$
Ber.: C 34,39 H 5,36 Cr 10,65 N 20,07
Gef.: C 33,87 H 5,29 Cr 10,80 N 19,81.

Zur Reinigung der Base wurde der Rest ebenfalls in das Reineckesalz übergeführt und durch Zerlegen desselben die Base wiedergewonnen. Zu diesem Zwecke wurde das Reineckesalz in konz. Salzsäure gelöst, stark natronalkalisch gemacht und mit Aether ausgeschüttelt. Die mit Aetznatron getrocknete Lösung hinterließ die Base als schwach gefärbtes, fast geruchloses Oel.

Goldsalz. Auf Zusatz von Goldchloridlösung zu der wässerigen schwach salzsauren Lösung trat keine Fällung ein. Beim Abdunsten der wässerigen Lösung hinterblieb ein goldgelbes Oel, das auch in abs. Alkohol gelöst nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, selbst dann nicht, als die absolut alkalische Lösung mit der doppelten Menge trockenen Aethers versetzt wurde.

Pikrat. Auf Zusatz von ätherischer Pikrinsäure zu der ätherischen Lösung der Base trat eine wolkige Trübung ein, die auf Zugabe von zwei Tropfen Methylalkohol wieder vollständig sich löste. Da auch nach mehrtägigem Stehen keine Kristallbildung zu beobachten war,

wurde das Lösungsmittel völlig abgedunstet. Der trockene Rückstand wurde in wenig Essigester gelöst und mit leichtsiedendem Petroläther überschichtet. Nach einiger Zeit schied sich das Pikrat als hellgelbes, durchsichtiges Oel an dem Boden des Gefäßes ab.

Die vorliegende Arbeit wurde vom Mai 1933 bis Juni 1935 im Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Winterfeld durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. H. Staudinger danke ich für die Erlaubnis, daß ich diese Arbeit in seinem Institut habe durchführen können.

Aufrichtigen Dank bin ich Herrn Prof. Dr. Winterfeld schuldig für die mir in reichem Maße gewährte Unterstützung.

Nicht zuletzt gilt mein Dank Herrn Dr. F. Holschneider für die mir aus dem großen Schatz seiner praktischen Erfahrungen oft und gern geleisteten Ratschläge.

LEBENSLAUF.

Ich, Fridolin Friedlaender, wurde am 8. Mai 1909 als Sohn des Oberingenieurs Ludwig Friedlaender in Berlin geboren. Ich besuchte die Volksschule und das Gymnasium bis zur Quarta in einem evangelischen Pädagogium in Berlin-Spandau. Den Besuch des humanistischen Gymnasiums setzte ich in Freiburg i. Br. fort, wo ich Ostern 1928 am Friedrichs-Gymnasium die Reifeprüfung bestand. Ich widmete mich darauf dem Studium der Chemie, dem ich außer einem Semester in Kiel, an der Freiburger Universität nachkam. Im Freiburger Chemischen Universitätslaboratorium legte ich das I. und II. Verbandsexamen ab und führte seitdem die vorliegende Arbeit aus.